FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

Année 1973

N° 47

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Sylvette COUDOUEL épouse DEMOUY

née le 30 Mai 1940 à PARIS XII

Présentée et soutenue publiquement le

Les Tumeurs ovariennes font-elles partie du Syndrome de PEUTZ-JEGHERS ?

Président : Monsieur le Professeur LE LORIER

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-

ANNEE 1973 N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

-:-:-:-:-

Diplôme d'Etat

Par Sylvette COUDOUEL - Epouse DEMOUY
Née le 30 mai 1940 à Paris XII

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-

LES TUMEURS OVARIENNES FONT-ELLES PARTIE DU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS ?

--

Président Monsieur le Professeur LE LORIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE de MEDECINE St ANTOINE

-:-:-:-:-

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ANDRE R. Hématologie
BRISSAUD Pédiatrie
BROCARD R. Médecine
CAROLI J. Médecine
CATINAT J. Cardiologie
CERBONNER Chirurgie
CHALUT J. Radiologie
CHERIGIE Ed. Radiologie
CHIGOT P.L. Chirurgie infantile
CONTAMIN F. Neurologie
CONTE M. Médecine
DAGUET L. Bactériologie
DEBRAY J. Médecine
DRY J. Médecine
FLABEAU F. Chirurgie
GERBEAUX J. Thérapeutique
GIRARD F. Physiologie
GOSSET J. Chirurgie
GOLVAN Y.J. Parasitologie

MM. HUGELIN Physiologie
LAPLANE Pédiatrie
LE LORIER Obstétrique
LOEPER J. Médecine Expérimentale - Immunologie
LOYGUE J. Chirurgie
MAROIS M. Histologie
MERGER R. Obstétrique
MILHAUD G. Biophysique
NICK J. Neurologie
ORCEL L. Anatomie patholo.
PERRAULT M. Médecine
POLONOVSKI J. Biochimie
POLONOVSKI Cl. Pédiatrie
RICHET G. Néphrologie

-:-:-:-:-:-

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BRICOUT F. Bactério-Virologie
Mme CHAPUT A. Stomatologie
DUHAMEL G. Hématologie
LESTRADET H. Pédiatrie
PICARD J. Biochimie
ROUX Ch. Embryologie
PIERON R. Pneumo-Phtisio.

MAITRES DE CONFERENCES

-:-:-:-

MM.	AKOUN G.	Médecine	MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	ARON D.	Ophtalmo.		KRULIK M.	Méd. Générale
	AMSTUTZ P.	Réanimation		LASFARGUES G.	Médiatrie
	APOIL A.	Orth. Traum.		LAUGIER A.	Radiologie
	ARDAILLOU R.	Physiologie		LEVY V.G.	Médecine
	ATTAL	Pédiatrie		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	BAUX S.	Chirurgie		MENSCH B.	Biophysique
	BOURY G.	Chirurgie		MERY J.Ph.	Néphrologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie	Mme	MIGNONFr.	Néphrologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		NAJMAN A.	Hématologie
	CLOAREC M.	Médecine		NICOLLE M.	Neurologie
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		OPOLON J.	Médecine
	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio.		PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		PISSARO B.	Méd. Préventive
	DOYON D.	Radiologie		RANPINI Cl.	Biochimie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique		ROLAND J.	Anat. Pathologie.
	GAUTIER H.	Physiologie		SALAT J.	Obstétrique
	GRUNER M.	Chirurgie Infant.		SALMON Ch.	Hématologie
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUIRAUDON G.	Anatomie		WARGON H.	Méd. expériment.
	HERMAN D.	Médecine		WEINMANN S.	Biochimie
	HUGUET Cl.	Chirurgie		WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS Em. Médecine légale

Enseignants Contractuels

M. C. A. M. KIRSCH F. Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie Infant.	LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie	SALAMON	Rhumatologie

Attachés d' Enseignement

CASASSUS	Cardiologie	HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0016

A MES PARENTS

A MON MARI

A MON FRERE

A MES ENFANTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE LORIER

Chef du Service Gynécologique et Obstétrique à

l'Hôpital ROTHSCHILD.

Qui a bien voulu présider notre thèse

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR LAMBERT-NETTER

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR NETTER

PROFESSEUR AU COLLEGE DE MEDECINE

Pour l'enrichissement professionnel
et humain acquis dansson Service.

AINSI QU'A

Madame le DOCTEUR KAHN-NATHAN
Madame le DOCTEUR SALOMON-BERNARD
Madame le DOCTEUR PELISSIER
Monsieur le DOCTEUR GORINS
Monsieur le DOCTEUR MILLET
Monsieur le DOCTEUR ROZENBAUM

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le PROFESSEUR MERGER

Monsieur le PROFESSEUR E. HERVET

Monsieur le PROFESSEUR G. DREYFUS

Monsieur le PROFESSEUR LEMAIRE

Monsieur le PROFESSEUR DEBAIN

Monsieur le PROFESSEUR CAMBIER

Monsieur le PROFESSEUR GOSSET

Monsieur le PROFESSEUR CAROLI

AINSI QU'A

Monsieur le PROFESSEUR SALAT

Monsieur le DOCTEUR BARRAT

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE I - HISTORIQUE DU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

CHAPITRE II - DESCRIPTION DU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

A - La lentiginose

B - La polypose gastro-intestinale

C - Le caractère héréditaire

CHAPITRE III - OBSERVATION DE NOTRE MALADE Mlle SW...

CHAPITRE IV - ETUDE DES TUMEURS OVARIENNES ASSOCIEES AU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

A - Tableau d'ensemble des cas rapportés

B - Etude des tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires

1. Etude anatomopathologique de ces tumeurs
2. Diagnostic clinique de ces tumeurs
3. Les tumeurs des cordons sexuels avec tubule annulaires font-elles partie du syndrome de Peutz-Jeghers ?
4. Quel lien embryologique peut-il y avoir entre les lésions ovariennes et intestinales ?
5. Pronostic de ces tumeurs.

C - Les autres tumeurs ovariennes associées au syndrome de Peutz-Jeghers.

CONCLUSION

ADDITIF

INTRODUCTION

Le syndrome de PEUTZ-JEGHERS, mis en évidence par PEUTZ en I92I, puis décrit à nouveau par JEGHERS en I944, est défini par l'association d'une lentiginose péri-orificielle à prédominance labiale et d'une polypose viscérale, ces deux caractères étant héréditaires.

Depuis quelques années, plusieurs cas de tumeurs ovariennes associés à ce syndrome ont été rapportés. Sur II5 cas connus de syndrome de Peutz-Jeghers chez la femme, I9 cas de tumeurs ovariennes ont été notées. SCULLY a publié plusieurs de ces observations et a revu les coupes histologiques de plusieurs cas déjà rapportés. Il a pu mettre en évidence 6 tumeurs ovariennes dont la structure histologique est bien particulière et qu'il a appelé : "Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires".

Madame le Docteur NETTER a eu l'occasion de soigner une jeune fille atteinte du syndrome de Peutz-Jeghers et de découvrir chez elle une lésion tout-à-fait comparable à celle décrite par SCULLY. Au moment même où nous étudiions ce cas, Else KIRKETERP STEENSTRUP rapportait au Danemark un autre cas de cette tumeur chez une jeune fille atteinte du syndrome, ce qui porte à 8 le nombre de cas connus de cette curieuse association.

La coexistence de tumeurs ovariennes et du syndrome de Peutz-Jeghers soulève plusieurs questions intéressantes :

Quelle est la nature des lésions ovariennes rencontrées et sont-elles spécifiques du syndrome de Peutz-Jeghers ?

Une lésion embryologique pourrait-elle être responsable de malformations portant à la fois sur la muqueuse digestive et sur les cellules de la granulosa ?

L'étude de ces troubles embryologiques pourrait apporter des éclaircissements sur l'histogénèse de certaines tumeurs ovariennes.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DU SYNDROME

C'est en 1921 qu'un médecin hollandais, **PEUTZ** (Réf. 17) a mis en évidence, pour la première fois, l'association curieuse d'une pigmentation mélanique de la face et de la muqueuse buccale et d'une polypose du tractus gastro-intestinal.

Le cas qu'il avait rapporté était celui d'un enfant de 15 ans chez lequel on avait remarqué des polypes au niveau de l'estomac, de l'intestin et du colon.

PEUTZ avait également noté le caractère héréditaire de la maladie car il avait remarqué 10 cas de cette association se répartissant sur 3 générations dans cette même famille.

En 1944, JEGHERS (Réf. 14) décrit deux autres cas de ce syndrome.

En France, TOURAINE et COUDER (Réf. 24) font une bonne description du syndrome en 1945.

En 1965, LAUMONIER (Réf. 16) en France, apporte des précisions sur la nature histologique des polypes et fait, en particulier, une étude très intéressante de ces formations digestives en microscopie électronique.

CHAPITRE II

DESCRIPTION DU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Ainsi s'est constitué peu à peu un tableau précis de cette maladie peu fréquente.

A - LA LENTIGINOSE

La lentiginose est le premier signe qui puisse attirer l'attention. Elle a été très bien décrite par TOURAINE et COUPER (Réf. 24) : le visage paraît criblé "d'une myriade d'éclaboussures représentées par des taches de pigmentation mélanique : les lentigines".

La couleur de ces taches varie d'un auteur à l'autre : certains les voient évoluer du brun foncé au noir foncé, d'autres les voient marron clair, d'autres bleu pâle ou bleu foncé. Il semble qu'au niveau de la muqueuse buccale, elles revêtent, chez la majorité des malades, la couleur bleue ardoisée.

Ces lentigines sont des macules, non saillantes, bien délimitées, de la dimension d'un pois à une tête d'épingle en moyenne de 2 à 3 mm de diamètre. Elles sont constamment dépourvues de poils et sont séparées par des intervalles de peau normale.

Leur localisation est variable. Elles sont rares sur le front, les tempes, les angles de la mâchoire, la région prétragienne. Elles deviennent progressivement plus nombreuses sur le nez, les joues, le menton, lorsqu'on se rapproche des orifices de la face(yeux, narines, sillons naso-géniens et les lèvres). Elles sont particulièrement denses au niveau des lèvres, celles-ci en étant littéralement criblées. Ces taches peuvent également se voir au niveau de la muqueuse buccale, sur les gencives et la voûte palatine.

Cette pigmentation mélanique est beaucoup plus rare au niveau du reste du corps ; au niveau de la paume de la main, de la plante des pieds, de la région périanale.

Elles subissent une certaine évolution au cours de la vie. Elles apparaissent dès la naissance ou pendant les premières semaines de la vie, puis commencent à se ternir au moment de la puberté, pour disparaître presque complètement. Leur pronostic est excellent et il n'a jamais été noté d'évolution cancéreuse de ces lésions.

Il ne semble pas y avoir de prédisposition raciale. La maladie étant décrite dans tous les pays et chez toutes les races. L'homme et la femme sont atteints avec une égale fréquence Chez les sujets aux cheveux clairs et aux yeux bleus, les taches pigmentaires sont moins nombreuses et plus claires.

L'étude anatomopathologique de ces lentigines a montré qu'il s'agissait d'un excès d'élaboration mélanique, en foyers, sans prolifération cellulaire. Les grains mélaniques secrétés en grande quantité tatouent les cellules épidermiques superficielles et les mélanophores des papilles dermiques. Cette lésion n'a pas la structure d'une tumeur ni d'un hamartome. Il s'agirait, pour LAUMONIER, d'un trouble métabolique, au moins quantitatif, de la mélanine.

B - LA POLYPOSE GASTRO-INTESTINALE

Bien que pouvant passer totalement inaperçus, les polypes constituent le syndrome le plus important de cette maladie de Peutz-Jeghers. Ils sont en effet, responsables de complications graves et en particulier d'invaginations intestinales et d'hémorragies occultes entrainant une anémie.

La localisation de ces polypes est extrêmement étendue. Ils peuvent atteindre un ou plusieurs segments du tractus intestinal, avec une prédilection particulière pour le jéjunum et l'iléon, tandis que leur localisation est moins fréquente au niveau du colon, de l'estomac, du duodénum et de l'appendice. Les polypes, situés dans l'intestin grêle, sont les plus caractéristiques de la maladie et sont aussi les plus dangereux par des occlusions qu'ils peuvent entrainer.

Ils se présentent comme des petites tumeurs arrondies à contours bien limités et réguliers, faisant saillie sur la muqueuse avoisinante d'aspect normal. Ils peuvent être sessiles ou pédiculés. Leur taille est variable ainsi que leur nombre. On a pu en dénombrer plusieurs centaines chez certains malades.

L'aspect microscopique des polypes du syndrome de Peuts-Jeghers est bien particulier :

. l'aspect des glandes est celui d'amphores remplies de mucus au niveau de l'estomac et du colon. Il est labyrinthique dans les polypes de l'intestin grêle. La prolifération se produit à partir des cryptes et des collets glandulaires et non à partir de l'épithélium de surface.

. les cellules des polypes conservent des caractères microscopiques et infra-microscopiques généraux du segment digestif normal correspondant, avec une relative tendance à la dédifférenciation des cellules cylindriques et à l'hypersécrétion des cellules mucipares.

La polypose du syndrome de Peutz-Jeghers ne semble pas être un processus néoplasique au sens strict. BARTHOLOMEW le considère comme une dysgénèse (hamartome). LAUMONIER (Réf. I6) l'envisage plutôt comme le résultat d'un dysfonctionnement métabolique prédominant sur les mucines et favorisant la déformation, puis l'Hypertrophie polypeuse secondaire. Cette anomalie métabolique de l'intestin serait à rapprocher de l'anomalie cutanée (lentiginose) par l'hyperélaboration de mélanine.

Les polypes du syndrome de Peutz-Jeghers ont une évolution spécifique, évolution qui donne à la maladie sa gravité : en effet, ils se développent progressivement, gagnant peu à peu tous les segments digestifs et déterminant des accidents occlusifs à répétition. Le seul traitement préventif possible consiste à l'ablation chirurgicale des polypes détectés par l'examen radiologique puis repérés par laparotomie. Cependant, même après ce nettoyage chirurgical, d'autres polypes peuvent réapparaître.

C - LE CARACTERE HEREDITAIRE

Le caractère héréditaire de la maladie a été noté dès les premières observations. C'est JEGHERS (Réf. 15) qui l'a définie comme une maladie héréditaire mendélienne dominante. La règle de l'hérédité mendélienne dominante se vérifie si l'on observe dans une même fratrie une proportion de 50% de sujets tarés pour 50% de sujets sains et cette proportion a été nettement mise en évidence dans la thèse de Gérard DEFOORT en 1959 (Réf. 6).

Les sujets malades ne peuvent naître que de parents eux-mêmes malades. Par contre, les sujets sains peuvent naître de parents malades.

En fait, dans 30 % des cas, le syndrome de Peutz-Jeghers fait son apparition chez un sujet dont les ascendants ne sont apparemment pas porteurs de la tare.
La pénétrance du gêne semble variable car le phénotype est parfois incomplet : certains sujets associent lentiginose et polypose intestinale, d'autres ne semblent atteints que par l'un des deux symptomes, lequel a pu passer inaperçu chez les parents.

CHAPITRE III

OBSERVATION DE MADEMOISELLE SW..

La connaissance des deux signes caractéristiques du syndrome de Peutz-Jeghers, la lentiginose et la polypose digestive, ainsi que de leur caractère héréditaire, a permis d'en déceler de nombreux cas et de signaler d'autres lésions qui y étaient associées et en particulier des tumeurs ovariennes.

Nous avons eu l'occasion d'examiner une jeune fille atteinte du syndrome de Peutz-Jeghers et de mettre en évidence chez elle une lésion ovarienne dont la structure est tout-à-fait spéciale.

Cette malade, Mademoiselle SW... avait été confiée à Madame le Docteur NETTER par le Professeur SERINGE et le Docteur ALLANEAU en 1968 pour des ménométrorragies pubertaires. Elle avait alors 14 ans et les hémorragies génitales existaient depuis les premières règles à l'âge de 12 ans 1/2. Les cycles n'avaient aucune tendance à se régulariser et les métrorragies très importantes avaient entrainé une anémie et même nécessité une transfusion.

Le Docteur ALLANEAU avait porté le diagnostic de syndrome de Peutz-Jeghers chez cette fillette dont les taches pigmentaires réparties dans la zone péribuccale, sur les lèvres et la face interne des jouesétaient caractéristiques. Une enquête soigneuse n'avait pas permis de mettre en évidence d'autres cas familiaux.

Par contre, une intervention entreprise en urgence, en octobre 70, lors d'une invagination intestinale, devait confirmer le diagnostic. La tête de l'invagination était formée par un volumineux polype et 1,50 m d'intestin grêle gangréné durent être réséqués.

Ces métrorragies ont été traitées comme des métrorragies pubertaires banales pendant plusieurs années, par prise d'un progestatif de synthèse en seconde partie de cycle.

Cependant, Madame le Docteur NETTER avait noté deux points particuliers :

I) La persistance de ces ménométrorragies

" Elles n'avaient aucune tendance à s'améliorer avec le temps : le cycle ne s'était pas régularisé 6 ans après les premières règles, alors qu'habituellement, il devient normal après 15 à 18 mois de menstruations ".

2) Ces ménométrorragies témoignaient "d'une insuffisance lutéale isolée sans insuffisance ostrogénique"

En effet, les dosages hormonaux ont été pratiqués à plusieurs reprises pendant 4 ans. Ils ont toujours montré des taux d'oestrogènes normaux et même un peu élevés, aux alentours de 25 gammas, tandis qu'on notait une absence totale de prégnandiol dans les urines.

Une épreuve dynamique de stimulation ovarienne par I5.000 unités de gonadotrophines chorioniques injectées à la dose de 5.000 unités tous les deux jours pendant six jours a donné une très bonne réponse oestrogénique : 75 gammas d'ostrogènes dont 50 gammas d'oestriol et 25 gammas d'oestrone + oestradiol, sans aucune élimination de prégnandiol dans les urines de 24 h.

La persistance de ces métrorragies avait fait rechercher à plusieurs reprises une tumeur ovarienne, mais ni le palper abdominal, ni le toucher rectal n'ont pu déceler de masse ovarienne. L'utérus était normal. Les deux ovaires n'ont jamais pu être perçus.

Aussi, lors d'une intervention entreprise en août I970 dans le service du Professeur EDELMAN dans le but préventif de reséquer les polypes digestifs les plus volumineux, avons-nous demandé une exploration du petit bassin : les deux ovaires ont semblé parfaitement normaux. Une biopsie de l'ovaire gauche a cependant été pratiquée et les fragments de corticale ovarienne ainsi recueillis ont été examinés par Madame le Docteur YANEVA. "Ceux-ci contiennent d'assez nombreux follicules primordiaux qui semblent normaux, ainsi que quelques foyers de formation arrondie qui rappellent les follicules de de GRAAF. Ces formations sont constituées en périphérie par une rangée de cellules en palissade. Au centre, on trouve quelques gouttelettes de colloïde P.A.S. positive entourées d'une couronne cellulaire. Les cellules de ces formations sont volumineuses, à limite cellulaire mal définie et à cytoplasme clair.
Leurs noyaux sont arrondis ou parfois allongés avec un nucléole bien visible. Le stroma cortical est dense et riche en fibres collagènes. La vascularisation est homogène et assez abondante, mais le calibre des vaisseaux est de petite taille."

CHAPITRE IV

ETUDE DES TUMEURS OVARIENNES ASSOCIEES AU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

-:-:-

Depuis ces dernières années, plusieurs cas de tumeurs ovariennes associées au syndrome de Peutz-Jeghers ont été rapportés. Il s'agissait de malades pour lesquelles les éléments du syndrome lentiginose et polypose ont été vérifiés et dont les dossiers ont été suffisamment bien étudiés pour pouvoir affirmer la présence d'une ou de plusieurs tumeurs ovariennes.

A - TABLEAU D'ENSEMBLE DES CAS RAPPORTES

I9 cas ont été publiés en Amérique, I cas vient d'être rapporté au Danemark, ce qui, avec notre malade, porte à 2I le nombre de cas connus actuellement.
Nous avons colligé sur le tableau qui suit un résumé des 2I observations, précisant l'âge auquel la tumeur a été découverte, la nature histologique de la tumeur, la présence ou non d'autres lésions en dehors de celles qui sont caractéristiques du syndrome de Peutz-Jeghers et un bref résumé clinique de chaque cas.

Nous avons rapporté en additif à la fin de cette étude les observations détaillées de ces malades.

TUMEURS OVARIENNES ASSOCIEES AU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Auteurs	N° du cas	Age (ans)	Type de la tumeur ovarienne	Tumeurs des autres systèmes	Evolution de la maladie
Dickson (Réf. 7)	1	22	Tumeur maligne de la granulosa (ovaire gauche) (SCULLY : dysgerminome)	Aucune	Métastases de la tumeur ovarienne. Etait encore vivante et bien portante après la radiothérapie. (3ans après)
Pearl Shapiro (Réf. 1)	2	20	Kyste de l'ovaire gauche	Aucune	Opérée deux fois d'une invagination intestinale
Berkowitz (Réf. 1)	3	19	Tumeur maligne de la granulosa (ovaire gauche) (SCULLY : tumeur maligne à cellules lipidiques)	Aucune	Opérée cinq fois d'occlusions intestinales. Métastases de la tumeur ovarienne à l'âge de 34 ans.
Jeghers (Réf. 15)	4	14	Kystes ovariens découverts lors de l'autopsie	Aucune	Décédée à 14 ans à la suite d'une pneumonie
Jeghers (Réf. 15)	5	9	Plusieurs kystes ovariens découverts lors de l'autopsie	Aucune	Décédée à 9 ans après entérotomie.
Dozois (Réf. 9)	6	55	Cystadénome	Aucune	En bonne santé 20 ans plus tard.
Dozois (Réf. 9)	7	60	Cystadénome papillaire	Goître modulaires. Multiples adénomes bronchiques. Papillome vésical. Adénocarcinome gastrique.	Décédée d'un adénocarcinome gastrique

Humphries (Réf. 13)	8	41	Cystadénome papillaire	sein. Polypes amygdaliens. Polype uréthral. Adénocarcinomedu colon transverse.	Vivante 9 ans après.
Horn (Réf. I2)	9	40	Cystadénocarcinome papillaire.	Adénocarcinome gastrique et duodénal	Décédée à 44 ans de l'adénocarcinome gastrique
Dormandy (Réf. 8)	I0	38	Cystadénome de l'ovaire droit.	Adénocarcinome de l'intestin grêle ?	
Christian (Réf. 4)	II	4 I/2	Tumeur bénigne de la granulosa associés à une puberté précoce isosexuelle (SCULLY : Sertoli Leydig cell tumor)	Aucune	3 mois après l'intervention, arrêt des métrorragies et réduction du volume des seins.
Dozois (Réf. 9)	I2	I5	Cystadénofibrome de l'ovaire gauche		Opérée deux fois d'invaginations intestinales
Dozois (Réf. 9)	I3	39	Cystadénome mucoïde de l'ovaire droit	Adénocarcinome papillaire du sein au stade I.	Bien portante 8 ans après
Tseng et Braunstein (Réf. 23)	I4	2I	Dysgerminome de l'ovaire gauche. Tumeur de Brenner de l'ovaire droit ? (SCULLY : dysgerminome de l'ovaire gauche. Adénofibrome de l'ovaire droit. Tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires de l'ovaire droit.)	Aucune	Découverte des tumeurs ovariennes à la suite de ménométrorragies. Seconde intervention 2 ans plus tard : découverte des métastases du dysgerminome. Vivante 3 ans après la radiothérapie.
Burdick (Réf. 2)	I5	I9	Tumeur de la granulosa ? (SCULLY : tumeur des cordons sexuels à tubules	Adénofibrome du sein gauche	Réglée normalement. Décédée d'une péritonite.

Reid (Réf. I8)	I6	39	Tumeur constituée d'un agrégat de cellules de la granulosa. (SCULLY : Tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires).	Nodules de la cortico-surrénale Adénocarcinome duodénal.	Réglée la première fois à 20 ans puis 1 fois par an. Décédée de l'adénocarcinome digestif.
Scully (Réf. 2I)	I7	2I	Tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires dans les deux ovaires.	Aucune	Ménométrorragies. Ovariectomie bilatérale.
Scully (Réf. 2I)	I8	2I	Tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires de l'ovaire droit.	Aucune	Ménométrorragies. Ovariectomie droite. Nouvelle intervention de type inconnu dans un autre hôpital.
Scully (Réf. 2I)	I9	I7	Tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires de l'ovaire droit.	Aucune	Ménométrorragies. Résection cunéïforme des deux ovaires. N'a pas eu d'enfant en 5 ans de mariage
Lambert Netter	20	I7	Tumeur des cordons sexuels à tubules annulaires de l'ovaire gauche	Aucune	Ménométrorragies. Biopsie de l'ovaire gauche lors de l'intervention prophylactique.
Else Kirketerp (Réf. II)	2I	20	Cystadénome munineux de l'ovaire gauche avec tumeur des cordons sexuels dans la paroi du kyste gauche. Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires de l'ovaire droit.	Aucune	Intervention pour une volumineuse tumeur abdominale il s'agissait du kyste de l'ovaire gauche. Amenohrrée 3 mois avant l'intervention. Sinon réglée régulièrement.

B - ETUDE DES TUMEURS DES CORDONS SEXUELS AVEC TUBULES ANNULAIRES

La nature des tumeurs associées au syndrome de Peutz-Jeghers paraît variée. SCULLY a revu les coupes histologiques de la plupart des cas publiés en Amérique et modifié un certain nombre de diagnostics. Ainsi, dans trois cas pour lesquels le diagnostic était hésitant (cas I4-I5 et I6) ainsi que dans les trois cas qu'il a rapportés lui-même (cas I7-I8 et I9), il a retrouvé une lésion ovarienne dont la structure histologique est bien particulière.

I) Etude anatomopathologique des tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires

Voici la description que SCULLY donne de ces tumeurs :
"Ces tumeurs sont de taille variable. La plus petite était microscopique, la plus grande avait I7 cm de diamètre La tumeur était tantôt molle, tantôt ferme et l'une d'elles était totalement calcifiée.

Il s'agissait, soit de petits foyers tumoraux microscopiques répartis à l'intérieur du stroma ovarien (dans 3 cas), soit d'un foyer tumoral central volumineux (dans 2 cas). Chez 3 malades, les deux ovaires étaient porteurs de la lésion.

Microscopiquement :

"Ces tumeurs sont constituées de formations de cellules épithéliales contenant des corps hyalins éosinophiles. Ces corps hyalins se réunissent pour former des réseaux complexes à l'intérieur de quelques unes de ces formations cellulaires et se continuent par endroits avec des plaques semblables qui paraissent provenir de la membrane basale des îlots épithéliaux.

Les noyaux des cellules tumorales, qui sont de forme sphérique ou irrègulière et ont en général un seul nucléole, sont alignés selon deux cercles concentriques, l'un à la périphérie, l'autre autour des corps hyalins.

Le cytoplasme qui est abondant, pâle et souvent riche en vacuoles lipidiques, est situé entre deux rangées parallèles de noyaux donnant une apparence de tubes pleins semblables à ceux du testicule prépubertaire.

Les groupements de cellules épithéliales sont architecturés selon deux modèles : le plus simple est un tube formé ressemblant à un anneau ou à une roue, centré par un corps hyalin. Les plus compliqués, plus grands, sont formés d'un ensemble de plusieurs tubes entourant de nombreux corps hyalins qui sont, soit séparés les uns des autres, soit coalescents.

Lorsque la tumeur est plurifocale, la plus petite lésion est formée d'un ou de quelques îlots cellulaires.

Dans plusieurs cas, les tubes en anneau sont en continuité avec les tubes pleins.

Par endroits des cordons de cellules contiennent de grandes vacuoles lipidiques semblables à celles que l'on voit dans les tumeurs à cellules de Sertoli du testicule du chien.

Entre les formations épithéliales, on retrouve un stroma de type ovarien qui contient des nids de cellules à lutéine ou des cellules de Leydig.

Une transformation hyaline est souvent rencontrée. Les corps hyalins sont si abondants dans certains tubes épithéliaux qu'ils remplacent la plupart des éléments cellulaires.

La substance hyaline prend les colorants de la même façon que les membranes basales. Contrairement aux substances collagène et amyloïde, elle n'est pas biréfringente.

Dans trois cas, il existe des calcifications dont la forme est variable allant de petits dépôts en lamelles à des masses plus grandes, irrégulières et coalescentes. Une de ces tumeurs était si calcifiée que l'on a dû procéder à une décalcification avant de faire des coupes."

En résumé :

a) les tumeurs sont formées de tubes de cellules épithéliales de type Sertoli-granulosa.

b) ces tubes de cellules peuvent être architecturés en anneau ou en roue dont le centre est formé d'un corps hyalin, ou bien en un ensemble de plusieurs tubes entourant de nombreux corps hyalins.

c) Ces formations épithéliales sont situées dans le stroma ovarien.

d) On note l'absence totale de cellules germinales et l'extrême rareté des cellules interprétées, soit comme des cellules à lutéine, soit comme des cellules de Leydig.

e) La transformation hyaline et la calcification de la tumeur sont des caractères particulièrement importants.

C'est la présence de formations indifférenciées et leur architecture particulière en roues ou en anneaux qui les ont fait nommer "Sexe cord tumor with annular tubules" par SCULLY. Nous pouvons traduire par " Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires".

La description précise que SCULLY fait de cette tumeur nous a permis de porter le même diagnostic anatomo-pathologique pour la lésion ovarienne de notre malade Mademoiselle SW...

Else KIRKETERP décrit la tumeur ovarienne de sa malade de la même façon et la rapproche également de celle étudiée par SCULLY.

En fait, le diagnostic de cette lésion peut être particulièrement délicat comme en témoignent les interprétations différentes qui en ont été données. Certains anatomopathologistes les ont décrites comme des tumeurs de BRENNER d'autres comme des tumeurs de la granulosa et d'autres comme des arrhénoblastomes.

Pour SCULLY, les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires doivent pourtant être distinguées des autres tumeurs ovariennes.

Les tumeurs de BRENNER sont bien constituées elles-aussi par des ilôts épithéliaux. Mais les cellules épithéliales sont différentes. Leurs noyaux sont souvent allongés et donnent un espect en grain de café. La répartition de ces noyaux est différente : dans la tumeur de BRENNER, ceux-ci sont disséminés à l'intérieur des îlots, tandis que dans l'autre type de tumeur ils sont alignés sur deux cercles concentriques. La substance éosinophile qui forme le centre des foyers épithéliaux de la tumeur de BRENNER semble avoir une structure différente des corps hyalins des autres tumeurs. Enfin, les calcifications semblent elles-aussi avoir un aspect différent. elles ont un aspect irrégulier dans la tumeur de BRENNER.

La structure de ces tumeurs favorise le diagnostic de tumeur à cellules de SERTOLI, attendu que les lésions qui s'en rapprochent le plus sont les adénomes tubulaires du testicule et les "tubules en anneau" que l'on voit dans les cryptorchidies.

Les adénomes tubulaires qui sont formés de tubules immatures peuvent être pleins ou être composés d'une masse centrale cytoplasmique et de noyaux à la périphérie. Ils peuvent aussi contenir des corps hyalins qui semblent être intratubulaires, mais qui correspondent, en réalité, à un épaississement de la membrane basale du tubule.

Les structures tubulaires centrées par une large flaque que l'on rencontre dans les tumeurs ovariennes étudiées sont tout-à-fait semblables à celles que l'on trouve dans les tumeurs à cellules de SERTOLI du chien (Réf. 20). Enfin, les glandes cellules situées entre les tubules dans certains cas peuvent être aussi bien interprétées comme des cellules de LEYDIG que comme des cellules à lutéine.

Bien que l'architecture de ces tumeurs ovariennes les rapproche davantage de la structure du testicule, les tubules pleins avec des masses centrales cytoplasmiques peuvent aussi se rencontrer dans les tumeurs de la granulosa.

De même, les tumeurs à cellules de la granulosa peuvent contenir des corps hyalins et les rares cellules intertubulaires qui sont situées dans le stroma ovarien peuvent être interprétées comme des cellules à lutéine.

Le gonocytome type II décrit par TETER (Réf. 22) est lui aussi constitué de formations épithéliales pouvant se différencier en cellules de SERTOLI ou en cellules de la granulosa et la structure de ces tumeurs nous paraît très proche de celle que nous étudions.

.../

Enfin, le gonadoblastome (Réf; 19) ou gonocytome type III de la classification de TETER (Réf. 22) se rapproche aussi de la tumeur en question par certains points : les formations épithéliales peuvent prendre dans le gonadoblastome un aspect folliculoïde. On trouve également dans le gonadoblastome des cellules de LEYDIG qui sont responsables de la masculinisation pubertaire.

Mais la différence essentielle est la présence constante de cellules germinales au centre des formations épithéliales dans le gonadoblastome alors que celles-ci ne sont jamais retrouvées dans les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires.

D'autre part, le gonadoblastome ne survient que sur des gonades franchement dysgénétiques et le caryotype est le plus souvent XY tandis qu'il ne semble pas y avoir de dysgénésie ovarienne ni d'anomalies du caryotype chez les femmes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers. Ainsi, notre malade, Mademoiselle SW... avait un caryotype 44 A XX et sur les 25 cellules examinées Monsieur de GROUCHY n'a pu constater que 4 cassures, ce que l'on peut observer chez les individus normaux.

Toutefois, SCULLY a pu mettre en évidence une tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires chez une femme qui présentait une dysgénésie gonadique pure et dont le caryotype était XY mais chez laquelle aucun signe du syndrome de Peutz-Jeghers n'avait été noté (Réf. 21).

Ainsi, il est bien difficile de classer cette lésion ovarienne. Pour nous, elle paraît se rapprocher du gonocytome type II décrit par TETER. Pour SCULLY, il est impossible de la classer parmi les tumeurs à cellules de SERTOLI ou parmi les tumeurs de la granulose. A son avis, la tumeur prendrait son origine à partir des cellules granuleuses pour croître ensuite selon une architecture caractéristique des cellules de SERTOLI et ressemblerait davantage à la tumeur à cellules de SERTOLI du chien.

2 - Diagnostic clinique des tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires

Cette lésion ovarienne que nous devons donc individualiser s'est révélée chez notre malade, Mademoiselle SW... dont la puberté avait été normale, par des ménométrorragies. Est-ce un signe caractéristique de ces tumeurs ?

Parmi les 7 autres cas qui ont été rapportés au cours d'un syndrome de Peutz-Jeghers, l'âge de la puberté avait été normal (entre 12 et 14 ans) dans 6 cas, comme chez notre malade. Les ménométrorragies ont été signalées chez 4 malades et en particulier chez les 3 malades rapportées par SCULLY.

Chez ces 4 jeunes filles, les hémorragies génitales avaient été si abondantes et persistantes qu'elles avaient entrainé une exploration chirurgicale avec hysterectomie ainsi qu'une ovariectomie uni ou bilatérale.

Dans trois autres cas cependant les ménométrorragies n'ont pas été notées. Dans le premier de ces cas (Cas 15), les règles semblent avoir été normales et les lésions ovariennes ont été découvertes lors de l'autopsie. Dans le deuxième cas (Cas 16), la malade réglée la première fois à l'âge de 20 ans était atteinte d'une spaniomenorrhée intense puisque ses menstruations n'étaient revenues qu'une fois par an. Les tumeurs ovariennes avaient été découvertes après l'autopsie.

Dans le 3ème cas étudié récemment au Danemark (Cas 21), la jeune fille avaient été réglée à l'âge normal, puis ses menstruations étaient revenues régulièrement. Cependant, la survenue d'une amenorrhée pendant 3 mois ainsi que l'augmentation de volume de son abdomen avaient fait découvrir un cystadénome de l'ovaire gauche et les ilôts de tumeurs des cordons sexuels sur les deux ovaires. Les règles étaient revenues normalement après l'intervention chirurgicale.

Ainsi, le tableau clinique ne paraît pas univoque mais, dans la majorité des cas, ce sont les hémorragies génitales caractérisées par leur persistance, qui ont conduit au diagnostic. Il est vrai que les métrorragies pubertaires sont fréquentes pendant les 12 à 18 mois qui succèdent à l'apparition des premières règles. Elles sont liées à une insuffisance de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, elles-mêmes sous la dépendance de l'hypothalamus. Ainsi, dans la période post-pubertaire, on constate fréquemment une insuffisance de sécrétions ovariennes et des cycles anovulatoires. Mais, la maturation progressive de l'hypothalamus entraine une augmentation des sécrétions hypophysaires et l'insuffisance lutéale disparaît au bout d'un an environ.

Chez la malade de Madame le Docteur NETTER, au contraire, les métrorragies persistaient 6 ans après l'apparition de la première menstruation. Aucun signe de corps jaune n'a pu être constaté, ni sur la courbe thermique, ni par les dosages urinaires demandés à plusieurs reprises.

Les stimulines hypophysaires sanguines ont été dosées par radio-immunologie (K. THOMAS). Les taux de FSH et de LH étaient normaux, témoignant de la maturation hypothalamique.

D'ailleurs, un essai de stimulation par le citrate de clomiphène n'a pas entrainé de modification de la température basale et le taux de Prégnandiol est resté nul dans les urines. La tentative de stimulation par les gonadotrophines chorioniques est restée elle aussi sans réponse.

Tous ces tests sont concordants et il est pratiquement certain que les lésions ovariennes sont à l'origine de ces ménométrorragies. Mais nous ne comprenons pas pourquoi, dans certains cas, les règles sont tout à fait normales et pourquoi, dans un autre cas, elles sont au contraire extrêmement rares. SCULLY pense que ces lésions ovariennes sont des tumeurs. En fait, il s'agit peutêtre de lésions malformatives de l'ovaire. Les tableaux cliniques qui les accompagnent pourraient alors varier avec le degré de la malformation ovarienne.

D'ailleurs, plusieurs questions intéressantes se posent devant l'association de ces lésions ovariennes et du syndrome de Peutz-Jeghers : ces tumeurs ovariennes font-elles partie du syndrome de Peutz-Jeghers ? dans ce cas, une origine embryologique commune pourrait-elle expliquer des malformations digestives et ovariennes ?

3 - Les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires font-elles partie du syndrome de Peutz-Jeghers ?

Intrigué par cette curieuse association, SCULLY a recherché dans les anciens dossiers du Massachusetts Hospital s'il existait d'autres tumeurs ovariennes de ce type et si elles étaient toujours associées au syndrome de Peutz-Jeghers. Parmi les 800 tumeurs ovariennes décélées en consultation, il a retrouvé 7 autres cas de cette tumeur, mais aucun symptome orientant vers le syndrome de Peutz-Jeghers n'avait été noté. Il est en fait possible que certaines de ces malades aient été atteintes du syndrome ou que certains membres de leur famille aient été porteurs de la tare. En effet , les taches pigmentaires n'ont peut-être pas attiré l'attention du gynécologue et les polypes intestinaux ont très bien pupasser inaperçus en l'absence de troubles digestifs.

Aussi, pensons-nous qu'il peut s'agir de formes incomplètes de la maladie ou bien que le syndrome n'a pas été décelé lors de l'examen clinique mais que ces patientes devaient en fait être porteuses de la tare.

Si les tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires font partie du syndrome de Peutz-Jeghers, nous sommes étonnées qu'il n'en ait été décelé que 8 cas pour 120 femmes environ atteintes du syndrome. En fait, il est difficile d'avoir une idée exacte sur la fréquence de ces lésions ovariennes. Certains cas ont été découverts parce qu'il y avait des hémorragies génitales, d'autres parce que les ovaires prélevés ont été examinés par des anatomo-pathologistes hautement compétents et avertis de la présence possible de ces lésions ovariennes. Mais nous savons que certaines de ces tumeurs ne s'accompagnaient d'aucun trouble gynécologique et que les lésions ovariennes étaient souvent microscopiques et pouvaient donc être ignorées lors de l'examen anatomopathologique.

Aussi, sommes-nous persuadés que la plupart des femmes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers sont en même temps porteuses de "Tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires".

4. Quel lien y a-t-il entre les lésions ovariennes et intestinales ?

Peut-on trouver un défaut embryologique commun qui puisse expliquer dans le syndrome de Peutz-Jeghers, d'une part les polypes gastro-intestinaux, d'autre part les tumeurs des cordons sexuels ?

Les cellules germinales primordiales prennent leur origine entre les cellules épithéliales qui bordent l'intestin de l'embryon de 3,7 mm (3 semaines) et sont donc d'origine endodermique. Ces cellules germinales vont migrer dans les crêtes génitales qui sont faites d'une prolifération cellulaire aux dépens de l'épithélium coelomique. A la 7ème semaine, les gonocytes pénètrent dans les crêtes génitales et c'est à ce moment là que la gonade va se différencier dans le sens testicu-

Dans l'ovaire, les crêtes génitales vont donner des cellules folliculeuses qui vont entourer les ovogonies.

Ainsi, l'origine de l'ovaire est double : endodermique pour les gonocytes (Réf. 5) et mésodermique pour les cellules folliculeuses.

Embryologiquement, l'épithélium de revêtement de l'intestin, ainsi que les formations glandulaires qui lui sont annexées dérivent de l'endoderme, tandis que les tuniques musculaires dérivent du mésoderme, ce qui représente une origine mixte comme celle de l'ovaire.

L'endoderme peut ainsi participer à la fois à la formation de l'épithélium intestinal et des ovocytes qui ont, à leur tour, un retentissement dans le développement des cellules folliculeuses. Il n'est donc pas impossible que le gêne responsable du syndrome de Peutz-Jeghers puisse entrainer en même temps la formation d'hamartomes et de tumeurs ovariennes.

Par contre, l'origine du dépôt de mélanine bien particulier au syndrome de Peutz-Jeghers reste inexpliquée. La migration des éléments de la crête neurale responsables d'une telle pigmentation a bien lieu au moment même ou les cellules germinales se dirigent vers la crête génitale, mais en dehors de cet élément, il n'y a aucune autre raison connue qui puisse expliquer cette pigmentation dans l'hypothèse d'une origine embryologique commune.

Il est, d'autre part, étonnant qu'aucune lésion testiculaire n'ait été signalée chez des garçons atteints du syndrome de Peutz-Jeghers, car les testicules ont la même origine embryologique que les ovaires.

5. Le pronostic des tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires est difficile à porter sur un si petit nombre de cas connus

Dans l'hypothèse d'une origine embryologique commune avec les polypes intestinaux, il s'agirait de lésions malformatives de l'ovaire.

Pourtant, SCULLY les considère comme des tumeurs parce qu'il peut en exister plusieurs foyers dans un même ovaire et que chaque foyer est de taille différente.

De toutes façons, même s'il s'agit d'une tumeur, celle-ci paraît très peu évolutive. La plupart des foyers examinés étaient très petits et il n'a jamais été noté d'envahissement local par ces formations, ni de métastases à distance.

Le seul problème est celui d'une association possible avec une autre tumeur ovarienne. Nous avons en particulier relevé 2 cas dans lesquels un séminome (ou dysgerminome) était associé à une tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires. Dans un de ces cas, la malade était atteinte du syndrome de Peutz-Jeghers (cas n° I4).

La fertilité des jeunes femmes porteuses de ces tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires paraît bien diminuée. Nous avons vu qu'aucun corps jaune n'avait pu être décelé sur les courbes de température, ni lors des dosages hormonaux, même après stimulation par les gonadotrophies chorioniques et le clomid chez notre malade Mademoiselle S'W...

Pourtant, SCULLY rapporte le cas de deux jeunes femmes chez lesquelles une résection cunéïforme des ovaires avait entrainé l'apparition d'un corps jaune. Une des jeunes femmes est devenue enceinte après l'intervention chirurgicale (Réf. 2I).

Chez Mademoiselle S'W... la biopsie ovarienne n'a pas entrainé de décalage thermique, mais le fragment prélevé était minuscule.

Aussi, Madame le Docteur NETTER se propose-t-elle de faire pratiquer chez sa malade une résection cunéïforme ovarienne lorsque le problème de la stérilité se posera.

C - QUELLES SONT LES AUTRES TUMEURS OVARIENNES ASSOCIEES AU SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Si les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires semblent être les plus caractéristiques du syndrome de Peutz-Jeghers, des tumeurs ovariennes de natures différentes ont été également rapportées :

Dix cas peuvent être classés dans la catégorie des kystes ovariens (cas 2-4-5-6-7-8-I0-I2-I3-2I). La fréquence de ces tumeurs est telle qu'il n'est pas possible de se faire une opinion sur leur relation éventuelle avec le syndrome de Peutz-Jeghers. Mais ces kystes ovariens étaient-ils réellement isolés ? Le cystadénome décelé chez la malade rapportée au Danemark (Cas n° 2I) contenait dans ses parois de nombreux foyers de tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires. Des foyers semblables auraient peut-être été retrouvés dans la paroi des autres kystes si les anatomopathologistes avaient été avertis de leur présence éventuelle.

Nous avons relevé un seul cas de cystadénocarcinome ovarien associé au syndrome de Peutz-Jeghers (Cas n° 9). Peut-être s'agit-il d'une simple coïncidence ?

Deux cas de dysgerminome ont été rapportés (Cas n° I et I4). Dans le 2ème cas (n° I4), les ovaires étaient atteints par plusieurs lésions : l'ovaire gauche était porteur d'un dysgerminime tandis que l'ovaire droit était porteur d'un adénofibrome et de tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires. Etant donné que le dysgerminome (ou séminome) est une forme très rare de tumeur ovarienne, il est possible que son association avec le syndrome de Peutz-Jeghers ait une signification.

Deux cas de tumeurs sécrétantes de l'ovaire, qui sont très rares également, ont été rapportés comme des tumeurs de la granulosa.

La première tumeur (cas n° 3) a été interprétée par BERKOWITZ comme une tumeur maligne de la granulosa ayant ensuite métastasé dans le mésentère. SCULLY a revu les coupes histologiques de la tumeur primitive et l'a classée dans la catégorie des tumeurs à cellules lipidiques. Malheureusement, des métastases péritonéales n'ont pas été biopsiées et il n'existe aucune preuve de leur origine ovarienne, la tumeur primitive ne paraissant pas de nature maligne.

Le second cas 'n° II) a été interprété par CHRISTIAN comme une tumeur de la granulosa responsable d'une précocité isosexuelle chez une fillette de 4 ans 1/2. En fait, cette tumeur est constitué de quelques tubes épithéliaux bordés par des cellules dont le cytoplasme est abondant et le noyau excentré et qui sont probablement des cellules de Leydig. Ces cellules sont tout à fait semblables à celles qui sont situées entre les tubules des tumeurs des cordons sexuels que nous avons étudiées.

Il est possible qu'il y ait là aussi un rapport entre ces deux tumeurs tout à fait exceptionnelles et le syndrome de Peutz-Jeghers.

CONCLUSION

Plusieurs cas de tumeurs ovariennes associées au syndrome de Peutz-Jeghers ont été signalés au cours de ces dernières années.

Ces tumeurs sont de nature variée mais, à côté de kystes ovariens qui sont habituellement fréquents, nous avons été frappés par la présence de tumeurs tout à fait exceptionnelles : dysgerminomes, tumeur de la granulosa, tumeur à cellules lipidiques. De plus SCULLY a pu déceler chez six femmes atteintes du syndrome, des tumeurs dont la structure histologique est très spéciale et qu'il a appelées "Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires".

Nous avons rapporté l'observation d'une malade de Madame le Docteur NETTER. Cette jeune fille, atteinte du syndrome de Peutz-Jeghers, était traitée depuis plusieurs années pour des ménométrorragie liées à une insuffisance lutéale. La biopsie ovarienne a montré l'existence d'une lésion tout à fait comparable à celle décrite par SCULLY. L'ensemble des tests de stimulation ovarienne et les dosages hormonaux pratiqués chez cette jeune fille nous permettent de penser que ces lésions ovariennes sont responsables de l'insuffisance lutéale et des troubles fonctionnels gynécologiques.

La structure histologique de ces lésions ovariennes nous paraît très proche de celle du gonocytome type II de la classification de TETER. SCULLY les rapporche des tumeurs à cellules de SERTOLI du testicule du chien. Nous sommes persuadés que ces tumeurs font partie du syndrome de Peutz-Jeghers et qu'elles doivent s'inscrire dans la définition de ce syndrome au même titre que la lentiginose et que les troubles digestifs.

Il s'agit vraisemblablement de lésions malformatives de l'ovaire. Il est d'ailleurs possible d'expliquer embryologiquement la coexistence de lésions ovariennes et intestinales, les gonocytes et l'épithélium digestif étant tous les deux d'origine endodermique.

Etant donné la fréquence des tumeurs ovariennes au cours du syndrome de Peutz-Jeghers, il nous paraît indispensable de faire systématiquement une biopsie ovarienne chez toutes les femmes atteintes de ce syndrome.

La recherche de lésions malformatives du testicule nous paraît également intéressante dans cette maladie.

A D D I T I F

Cas n° 1 rapporté par DICKSON dans les "Annales of Surgery" en février 1944.

La malade est née en 1910.

Dès l'âge de 7 ans, elle est opérée d'une invagination intestinale. Entre 17 et 22 ans, elle se plaint de 2 ou 3 crises de douleurs abdominales et s'accompagnant de vomissements. A 22 ans, elle accuse une crise plus violente que les autres. L'examen de l'abdomen retrouve alors une masse douloureuse dans la fosse iliaque droite. Au toucher vaginal, on note alors une autre masse de la taille d'une orange dans le cul de sac gauche. Après un lavement, les symptomes disparaissent et la masse droite disparaît. Une urographie intraveineuse met en évidence un calcul du rein droit, que l'on enlève quelques jours plus tard en pensant qu'il est responsable de ces crises douloureuses
En dépit de cette intervention, les douleurs réapparaissent, d'abord espacées, puis une attaque plus sévère entraine, en 1933, une intervention exploratrice au cours de laquelle on réduit une invagination intestinale. Un polype est enlevé par entérotomie et on pratique une résection d'un segment intestinal. Après quatre années sans incident grave, une nouvelle intervention est nécessaire en 1937 à la suite d'une nouvelle invagination. Trois polypes de la taille d'une noix sont enlevés par entérotomie. Lors de l'examen du sigmoïde et du rectum on remarque une tumeur pelvienne. Elle est constituée d'une tumeur solide et d'une autre kystique, ayant chacune la taille d'une orange reliées à un même pédicule et remplaçant l'ovaire gauche. L'utérus est augmenté de volume et mou. L'examen anatomopathologique de cette tumeur révéla qu'il s'agissait d'une tumeur maligne de la granulosa qui s'accompagnait de métastases évidentes. Le traitement radiothérapique fut bien supporté et la malade était encore en vie trois ans plus tard.

Cas n° 2 rapporté par BERKOWITZ, PEARL et SHAPIRO dans les "Annales of Surgery" en 1955.

Née en 1927, cette malade a souffert pendant sa jeunesse de plusieurs crises douloureuses abdominales. Puis elle subit successivement plusieurs interventions.

La première, lors d'une crise spécialement aigüe en 1947, au cours de laquelle on a pu palper une masse abdominale gauche. Lors de l'intervention, on découvre un kyste de l'ovaire gauche et un pyosalpinx que l'on enlève.

La deuxième intervention a lieu dans des circonstances semblables, mais la masse est palpée du côté gauche. On pratique alors la résection de la trompe droite et de l'utérus.

C'est en 1953, lors d'une troisième hospitalisation, que l'on remarque des taches pigmentaires et brunes sur les lèvres de la jeune femme, ainsi qu'une tache au niveau de la muqueuse buccale.

Elle est à nouveau opérée en Mai 1953.

On découvre cette fois-ci une invagination intestinale entrainée par un volumineux polype dont on pratique la résection par entérotomie. Cinq jours plus tard, on doit réintervenir et exécuter une résection intestinale, l'invagination s'étant reformée au niveau de la cicatrice. L'examen anatomopathologique du polype devait rapporter qu'il s'agissait d'un adénome bénin et ainsi permettait de conclure à une maladie de Peutz-Jeghers.

Cas n° 3 rapporté par BERKOWITZ, PEARL et SHAPIRO dans les "Annales of Surgery" 1955.

Cette malade est née en 1916 et son histoire est émaillée d'un grand nombre d'interventions.

Dès l'enfance, elle souffre de crises douloureuses abdominales à type de coliques s'accompagnant de nausées et de vomissements. Lorsqu'elle a 6 ans, on porte, au cours d'une hospitalisation, le diagnostic de maladie d'Addison sur l'association de ces douleurs et de taches bleu foncé sur les lèvres et la muqueuse buccale. Les parents avaient noté ces taches avant l'âge de 3 ans.

Elle est hospitalisée 3 fois au cours de l'année 1928 pour la reprise de ces crises douloureuses avec vomissements et deshydratation. Au cours de la 2ème hospitalisation, on réalise une appendicectomie. L'appendice est hémorragique et contient de nombreux fécalomes.

En 1929, une laparotomie exploratrice est entreprise pour une crise douloureuse au cours de laquelle on a découvert une masse abdominale gauche. On trouve une occlusion de l'intestin grêle, liée à une invagination sur polypes. Après résection du fragment d'intestin grêle gangréné et des polypes, l'état général de la patiente s'améliore.

En 1934, la malade souffre à nouveau de crampes abdominales. On découvre alors un petit kyste de l'ovaire gauche et en 1936 on intervient à nouveau. La masse ovarienne a augmenté de volume et la jeune fille, alors âgée de 19 ans, se plaint de ménométrorragies de plus en plus rapprochées et abondantes. On enlève alors une volumineuse tumeur ovarienne à cellules granuleuses, ainsi que trois polypes intestinaux. La patiente peut reprendre une activité normale jusqu'en 1951 où elle est encore une fois opérée pour des douleurs abdominales persistantes qui semblent en rapport avec une volumineuse masse de la paroi abdominale antérieure. A l'intervention, on trouve une masse de 15 cm de diamétre. Cette tumeur, ferme, irrégulière et de couleur jaune, a envahi le péritoine postérieur. On remarque des nodules sur la face antérieure de l'utérus et deux autres de 2 cm de diamétre sur l'épiploon. On résèque la masse tumorale, les deux nodules épiploïques, ainsi que quatre polypes iléaux.

Microscopiquement, la volumineuse tumeur et les ganglions lymphatiques sont constitués de tissu malin, semblable à la tumeur primitive à cellules de la granulosa enlevée en 1936.

Les polypes iléaux sont des papillomes présentant plusieurs foyers de carcinome "in situ".

Cas n° 4 rapporté par JEGHERS dans le "New England Journal of Medecine" en 1949

L'histoire de cette fillette, née en 1925, est malheureusement brève.

Elle est opérée à deux reprises en 1933 pour une invagination intestinale et une occlusion haute. Lors de la seconde intervention, on résèque un segment d'iléon et on découvre, en même temps, des polypes au niveau de l'estomac, de l'iléon et du sigmoïde.

L'examen clinique révèle de nombreuses taches brunes, de petite taille, groupées autour de la bouche, sur les lèvres et sur la muqueuse buccale. Quelques taches pigmentées sont situées sur la surface dorsale des doigts et des orteils.

Les antécédents familiaux n'apportent rien d'évocateur en faveur de la maladie de Peutz-Jeghers.

En 1939, la patiente doit être à nouveau hospitalisée pour une diarrhée tenace, une anémie intense et une altération importante de l'état général. Le mois suivant, elle décéde d'une pneumonie lobaire droite malgré un traitement par la sulfapyridine.

L'autopsie vient confirmer ce diagnostic. On note que l'utérus est plus petit que la normale et que l'ovaire gauche contient deux petits kystes.

Cas n° 5 rapporté par JEGHERS dans le "New England Journal of Medicine" en 1949.

Le cas de cette fillette, née en 1928 est lui aussi dramatique.

Elle est examinée à plusieurs reprises entre 1935 et 1938 pour des crises douloureuses abdominales. On remarque alors des taches foncées autour de la bouche, sur les lèvres et la muqueuse buccale.

On retrouve l'association d'invaginations intestinales, ayant entrainé deux interventions, et de taches pigmentaires évocatrices chez la mère. Ces taches existaient chez les grands-parents.

En 1938, la fillette est hospitalisée pour une occlusion intestinale et la laparotomie retrouve une invagination jéjunale qui est aussitôt réduite. Ala tête de cette invagination, on note une tumeur de la taille d'une noix que l'on enlève par entérotomie.

Dans les suites opératoires, une infection à staphylocoque se développe dont l'enfant décède quelques jours plus tard.

De nombreux polypes du tractus digestif sont mis en évidence lors de l'autopsie. On note également de nombreux kystes remplis de liquide jaune sur l'ovaire gauche.

Cas n° 6 et 7 rapportés par DOZOIS et BARTHOLONEW dans les "Annales of Surgery" Août 1970.

Nous possédons peu de renseignements sur ces cas.

La malade n° 6 était porteuse d'un cystadénome. Celui-ci a été découvert lorsqu'elle avait 55 ans. Elle était en excellente santé 20 ans plus tard.

Chez la malade n° 7, on a découvert un cystadénome lorsqu'elle avait 60 ans. Elle était en même temps porteuse d'un goître nodulaire, de multiples adénomes bronchiques, d'un papillome vésical et d'un adénocarcinome gastrique. Elle est décédée de cette tumeur.

Cas n° 8 rapporté par HUMPHRIES et AL. dans "Jama" 1966

Chez cette femme de race noire, née en 1907, l'histoire de la maladie débute en 1940 par des douleurs abdominales s'accompagnant de méno-métrorragies. On extirpe alors une volumineuse tumeur de l'ovaire droit, bien encapsulée et de 13 cm de diamètre. Le diagnostic fait à ce moment là est celui de cystadénocarcinome papillaire, mais les coupes ont été revues récemment et il s'agissait en fait d'un cystadénome papillaire.

En 1955, la patiente est opérée d'un adénofibrome du sein droit.

En 1958, elle est hospitalisée pour une douleur costo-vertébrale gauche tenace et des rectorragies. L'interne note, lors de l'examen clinique : la malade est obèse : elle pése 110 kg pour une taille de 167 cm. Elle a une peau noire et une pilosité assez développée au niveau du menton. Les taches pigmentaires sont absentes au niveau des lèvres et autour de la bouche mais sont nombreuses au niveau de la muqueuse buccale. Elles ont 1 à 2 mm de diamétre et plusieurs d'entre elles, situées au niveau du palais, sont surélevées et forment des petits polypes sessiles. Un polype, qui mesure 1 cm de diamètre, est implanté par un petit pédoncule au pilier de l'amygdale droite, tandis que plusieurs petits polypes sessiles et non pigmentés sont dispersés sur les amygdales. La langue est couverte de petites papilles. Les examens radiologiques permettent de retrouver de nombreux polypes répartis dans tout le tractus digestif. La laparotomie exploratrice permet de préciser le siège de ces polypes et d'extirper un volumineux polype du colon transverse, ainsi que le fragment intestinal sur lequel il était implanté.

Microscopiquement, il s'agissait d'un adénocarcinome qui envahissait le pédoncule et la zone d'implantation sur la muqueuse intestinale. Ce diagnostic est peu probable, étant donné que la malade était encore en excellente santé en 1966.

L'enquête familiale ne retrouve ni pigmentation anormale, ni polypose du tractus digestif, chez les parents et grands-parents. La grand-mère est décédée d'un cancer du sein et la mère d'une insuffisance rénale à l'âge de 33 ans.

Cas n° 9 rapporté par Robert HORN dans "Archives of Pathology" 1963

La patiente, née en 1915, est examinée la première fois lorsqu'elle a 12 ans pour des crises douloureuses abdominales se répétant approximativement tous les mois. On remarque alors une pigmentation anormale des lèvres et des taches brunes au niveau de la muqueuse buccale. On avait, paraît-il remarqué ces taches lorsque la malade avait une semaine.

On découvre, lors de la laparotomie exploratrice, une invagination intestinale s'accompagnant de sphacèle et de perforation. On pratique alors la résection du fragment intestinal qui contient de nombreux polypes. On enlève également deux polypes au niveau d'une anse intestinale voisine.

Entre 1941 et 1958, la malade est hospitalisée un très grand nombre de fois pour : des laparotomies exploratrices, résection intestinale, ablation de polypes, cholecystectomie et en 1952, une hysterectomie, avec annexectomie pour une tumeur ovarienne maligne.

En 1952, l'examen anatomopathologique rapporte le diagnostic de carcinome du grêle et en 1955 de carcinome du colon.

La tumeur ovarienne est composée de deux parties : une partie entièrement constituée de cellules fusiformes et une autre partie ayant l'aspect d'un cystadénocarcinome papillaire.

A la fin de l'année 1959, la malade est encore opérée d'une occlusion intestinale. On découvre alors des métastases péritonéales et hépatiques. Les clichés thoraciques mettent en évidence des métastases pulmonaires.

L'autopsie vient confirmer le diagnostic d'envahissement de la région prépylorique de l'estomac et de la première portion du duodénum par un cancer d'origine digestive. Il est difficile de préciser si l'origine de la tumeur est gastrique ou duodénale.

Cas n° 10 rapporté par DORMANDY dans le "New England Journal of Medicine" Juin 1957.

L'histoire de cette femme se résume en une suite d'interventions pour des occlusions intestinales à répétition.

Lors de la 3ème intervention, on pratique la résection d'une portion du grêle et de l'hémicolon droit ; on porte alors, lors de l'examen microscopique d'un polype, le diagnostic de cancer de l'intestin grêle.

Mais quatre ans plus tard, lors d'une autre intervention au cours de laquelle on pratique l'ablation d'un cystadénome bénin de l'ovaire droit, on ne retrouve aucune métastase digestive.

On note, à l'examen clinique, de nombreuses taches brunes sur les lèvres, la muqueuse buccale et le palais.

Une enquête familiale a été entreprise. Sa mère, après un passé de troubles intestinaux évoquant une polypose, est décédée à 55 ans d'un cancer digestif. Une soeur de sa mère est décédée à 40 ans dans les mêmes circonstances. Son grand-père maternel est décédé à 50 ans d'un cancer gastrique.

Cas n° 11 rapporté en décembre 1964 par CHRISTIAN et Collaborateurs

L'histoire de cette petite fille, née en 1959, est centrée sur le problème d'une puberté précoce isosexuelle.

L'enfant dont le poids de naissance est 2,14 kg est la première née de deux jumelles vraisemblablement monozygotes. La grossesse et l'accouchement ont été normaux.

La période néonatale est sans histoire avec un développement psychomoteur normal jusqu'à l'âge de 2 ans. C'est à cet âge, en effet, que l'on note un écoulement de sang par le vagin. D'abord minime, cet écoulement devient progressivement plus abondant et dure trois à quatre jours. Il se répète tous les 28 à 30 jours pendant six mois, puis s'espace progressivement.

A l'âge de 2 ans 1/2, sa mère remarque un début de développement mammaire ainsi que l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire. Sa taille s'accélère rapidement. Aucun de ces signes n'est noté chez sa soeur jumelle.

Elle est hospitalisée à l'âge de 4 ans 1/2. On note alors :

- une grande taille pour son âge,
- un développement bilatéral et symétrique des seins de type adulte
- une pilosité pubienne et axillaire rare,
- des taches pigmentaires au niveau du visage,
- des éphélides saillantes sur l'aile du nez,
- une pigmentation du bord des lèvres,
- des petites taches brunes sur les gencives et la muqueuse buccale.

L'examen gynécologique permet de noter des petites lèvres et un clitoris bien développés. L'ovaire droit est perçu et de taille normale Du côté gauche, on découvre une masse annexielle.

Les dosages hormonaux retrouvent des oestrogènes totaux à 9microgra par 24 h. L'âge osseux est de 11 ans. mes.

Le transit baryté révèle deux lacunes du tiers inférieur de la petite courbure de l'estomac, ainsi que des structures polypoïdes arrondies dans les 2ème et 3ème portions du duodénum.

Lors de la Laparotomie exploratrice, on extrait l'ovaire gauche en entier. Il a 4 cm de diamètre et est bien encapsulé. L'ovaire droit est laissé. Un polype gastrique de 3 cm est retiré par gastrotomie. Microscopiquement, il s'agit d'une tumeur de la granulosa d'aspect bénin.

Les suites opératoires ont été simples, sauf un petit écoulement vaginal qui dura du 2ème au 3ème jour après l'intervention. Dans les mois qui ont suivi, il y eut une réduction notable des seins.

Que rapporte l'enquête familiale ?

- le père est âgé de 32 ans et en bonne santé,
- on note chez la mère, qui a 22 ans, une pigmentation foncée des lèvres. Elle n'a aucun antécédent digestif ou gynécologique notable,
- la soeur jumelle est décédée à l'âge de 2 ans 1/2 d'une intoxication salicylée,
- deux soeurs, âgées de 2 ans 1/2 et 35 semaines sont en bonne santé et ne présentent pas de pigmentation cutanéo-muqueuse.

Nous n'avons retrouvé aucun signe en faveur du syndrome de Peutz-Jeghers chez les grands-parents.

Cas n° 12 rapporté par DOZOIS et Collaborateurs dans "Archives of Surgery" Avril 1969

Il s'agit d'une jeune fille de 15 ans, née avec de nombreuses taches brunes sur les lèvres et la muqueuse buccale.

En juin 1961, elle subit une résection intestinale pour une occlusion. Le segment réséqué était gangréné et contenait de nombreux polypes.

En 1962, elle doit être transfusée pour une anémie sévère. On note du sang dans les selles. Les examens radiologiques retrouvent de nombreux polypes au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle.

En 1963; elle est opérée. Les polypes gastriques et intestinaux sont repérés et excisés. On retire également une tumeur de l'ovaire gauche A l'examen microscopique, les polypes sont des hamartomes bénins. La tumeur ovarienne est un cystadénofibrome.

En 1966, la malade est à nouveau hospitalisée et on pratique l'ablation de nouveaux polypes gastriques, jéjunaux et coliques par des incésions séparées.

L'enquête familiale retrouve les mêmes taches brunes chez son père. Son frère est porteur des mêmes stigmates cutanées et a subi une laparotomie exploratrice pour une occlusion haute.

Cas n° 13 rapporté par DOZOIS et Collaborateurs dans "Archives of Surgery" Avril 1969

Cette malade est née en 1918.

On remarque des éphélides sur les lèvres à l'âge de 5 ans.

A 11 ans, elle sub it une résection de l'intestin grêle au cours d'une invagination intestinale. On retrouve des polypes sur le segment enlevé.

En 1938 et 1956, d'autres polypes sont enlevés et, lors de la seconde intervention, on pratique l'ablation d'un kyste de l'ovaire gauche.

A la fin de l'année 1956, la malade subit une mastectomie pour un adénocarcinome papillaire au stade 1.

Deux années plus tard, on enlève une tumeur ovarienne droite qui se révèla être microscopiquement un cystadénome mucoïde.

En octobre 1966, à l'âge de 48 ans, l'apparition et la persistance d'une pyométrie entraînent une hysterectomie totale par voie abdominale.

Aucun membre de sa famille.ne paraît atteint du syndrome de Peutz-Jeghers.

Cas n° 14 rapporté par TSENG et BRAUNSTEIN dans "Gastroenterology" en 1954

Chez cette jeune femme, née en 1931, l'histoire a débuté par des problèmes gynécologiques. Les premières règles apparaissent à l'âge de 13 ans, suivies entre l'âge de 13 ans et 19 ans de ménométrorragies minimes. On doit faire un curettage suivi d'un traitement hormonal, mais sans résultat. Finalement, on pratique une salpingectomie et une ovariectomie bilatérale, lorsque cette jeune femme a 20 ans. L'examen anatomopathologique rapporte qu'il s'agit d'une tumeur de Brenner de l'ovaire droit et d'un dysgerminome de l'ovaire gauche. En fait, la coupe a été examinée plus tard par SCULLY et il s'agissait d'une tumeur des cordons sexuels de structure tubulaire de l'ovaire droit.

Deux années plus tard, cette malade est hospitalisée à nouveau pour des douleurs abdominales s'accompagnant de nausées et de vomissements. On note alors des taches pigmentaires sur le visage et l'association à des polypes intestinaux fait évoquer le diagnostic de syndrome de Peutz-Jeghers, bien que l'on ne retrouve aucun antécédent familial évocateur de la maladie.

La patiente est finalement opérée en février 1953. On découvre de nombreux polypes dans le jéjunum et quatre masses indépendantes implantées comme des champignons sur la surface péritonisée du sigmoïde. On pratique une résection du segment du jéjunum où sont fixés les polypes et on retire une des masses péritonéales.

Microscopiquement cet implant péritonéal forme une masse molle et mesure 1,8 x 1,6 x 0,5 cm. Il a une surface lisse et brillante et lors de la section présente une zone périphérique brune et homogène et une zone centrale rougeâtre.

Macroscopiquement, il s'agit d'une métastase du dysgerminome tandis que les polypes retirés sont bénins.

Après radiothérapie, son état général s'est amélioré et elle était encore en vie 3 ans plus tard.

Cas n° 15 rapporté par BURDICK, PRIOR et SCANLON dans "Cancer " en juillet 1963.

Cette patiente est née en 1934. Elle est opérée d'un polype rectal en 1940. L'examen physique révèle alors des macules brunes disper - sées sur le visage et sur la lèvre inférieure.

En janvier 1953, elle est hospitalisée pour des douleurs abdominales s'accompagnant de nausées et de vomissements. On porte le diagnostic de l'exacerbation d'une inflammation pelvienne chronique. L'état général s'altère rapidement. On pense à une péritonite. Elle est traitée par des antibiotiques, des perfusions, des trans- fusions de sang. En dépit de tous les efforts, elle décède en février 1953.

Lors de l'autopsie, on découvre 3 litres de liquide verdâtre dans la cavité péritonéale. L'intestin grêle est dilaté sur une grande partie et de nombreuses adhérences sont notées entre les anses intestinales. La muqueuse gastrique est remplacée par des polypes mesurant 1 cm de diamètre et ayant l'aspect microscopique des polypes du Syndrome de Peutz-Jeghers. Une quarantaine de polypes se répartissent le long de la muqueuse intestinale. On ne retrouve aucune perforation intestinale qui puisse expliquer cette péritonite. On découvre un petit adénofibrome du sein gauche. Les ovaires sont de taille normale; mais l'examen microscopique met en évidence une petite tumeur de la granulosa.

SCULLY a revu les coupes et pense qu'il s'agit d'une tumeur des cordons sexuels.

Cas n° 16 rapporté par REID dans "Cancer" Août 1965

L'histoire de cette femme commence à l'âge de 13 ans, âge auquel elle est hospitalisée et opérée d'une invagination intestinale. On découvre alors que son intestin est "rempli de polypes" et on résèque un segment intestinal.

Elle est réglée pour la première fois à l'âge de 20 ans et depuis elle a été réglée seulement une fois par an.

A 32 ans, elle est hospitalisée pour des douleurs pelviennes s'accompagnant de vomissements. Aucune cause n'est retrouvée mais on lui fait un curettage utérin pour une polypose du col.

A 35 ans, elle est à nouveau hospitalisée pour des troubles intestinaux. On note alors qu'elle est obèse. Sa peau est sombre. Elle a une hypertrichose au niveau des joues, du menton et de la lèvre supérieure. Sa voix est enrouée.

Les troubles digestifs régressent sans traitement, mais 4 ans plus tard, c'est à dire à 39 ans, l'état général s'altère. Elle souffre de douleurs abdominales à type de coliques et de vomissements. Son poids décroît rapidement. Les selles sont noires et elle est transfusée de nombreuses fois. Puis un ictère de type abstructif apparaît.

La laparotomie exploratrice permet de découvrir une masse dure au niveau de la tête du pancréas. On fait une cholécystojéjunostomie. Quelques semaines plus tard, une rectorragie de sang rouge fait pratiquer une sigmoïdoscopie. On repère deux polypes que l'on extrait. Microscopiquement; il s'agit d'adénomes.

C'est à ce moment là seulement que l'on remarque les taches bleues au niveau des lèvres, de la face interne des joues et sur les doigts. On porte alors le diagnostic de syndrome de Peutz-Jeghers et on pense qu'un polype duodénal est peut-être la cause de l'ictère cholostatique. On accomplit alors une seconde intervention au cours de laquelle on découvre un carcinome de l'ampoule de Vater. L'état de la malade s'altère ensuite rapidement et elle décède en mars 1957.

L'autopsie vient confirmer le diagnostic de carcinome du duodénum ayant métastasé au niveau du foie et du pancréas. On retrouve plusieurs polypes de l'intestin grêle. Les deux ovaires pèsent 8,5 g et ne montrent pratiquement pas de corpora albicans ni de follicules atrétiques.

L'examen microscopique de la tumeur duodénale rapporte qu'il s'agit d'un adénocarcinome très différencié. Il est difficile de préciser s'il s'agit d'une dégénérescence d'un polype duodénal.

Les ovaires sont décrits comme "des petits agrégats de cellules de la granulosa" SCULLY a examiné les coupes et il s'agit pour lui de "tumeur de cordons sexuels" typique. Agnès RUSSFIELD a examiné l'hypophyse. Il n'y a pas d'adénome.

Après coloration au PAS orange G, elle note une augmentation des cellules basophiles, des cellules amphophiles hypertrophiques normales et une diminution du nombre des cellules acidophiles et chromophobes. Cet aspect rappelle à Agnès RUSSFIELD 2 cas d'agénésie ovarienne.

L'histoire de la famille a été très difficile à reconstituer à cause de sa très grande dispersion. Le père de la malade est décédé à 56 ans d'un carcinome gastrique. Une soeur est porteuse d'une tache bleue au niveau de la lèvre supérieure. Une autre soeur est obèse, a la peau sombre et a un tel degré d'hirsutisme qu'elle doit se raser tous les jours. Par contre, elle est réglée régulièrement.

Cas n° 17-18-19 rapportés par Robert SCULLY dans "Cancer" en Mai 1970.

Cas n° 17

Il s'agit d'une jeune fille de race noire. Son histoire est centrée sur le problème de métrorragies persistantes. Les troubles menstruels débutent au moment de sa puberté, c'est à dire à l'âge de 13 ans.

A 16 ans, elle est hospitalisée. Un curettage utérin rapporte de l'endomètre un polype du corps utérin et un polype endocervical.

Deux années plus tard, l'examen histologique d'un fragment d'endomètre montre une hyperplasie polykystique.

A 21 ans, elle est à nouveau hospitalisée pour des métrorragies persistantes. L'examen gynécologique retrouve un petit utérus rétroversé et une annexe gauche indurée et fixée. Les dosages urinaires de la FSH, des corticoïdes, des 17 hydroxystéroïdes et des 17 cétostéroïdes sont normaux.

Lors de la laparotomie, l'utérus et les trompes sont adhérents, les ovaires paraissant à la limite inférieure de la normale. On pratique une hysterectomie avec salpingectomie bilatérale, des biopsies des deux ovaires et une appendicectomie.

Des petits foyers jaunâtres sont visibles sur les surfaces de section des deux ovaires.

L'examen microscopique des ovaires découvre de nombreux foyers de "tumeur des cordons sexuels". Les coupes ont été examinées par plusieurs antomopathologistes qui portèrent le diagnostic de gynandroblastome et arrhénoblastome bilatéraux.

Une seconde intervention est entreprise 4 mois après la première. Les ovaires apparaissent de taille normale et l'ovaire droit contient un corps jaune. On exécute une ovariectomie bilatérale. L'examen microscopique révèle les mêmes lésions que les biopsies.

Un an plus tard, à la suite de rectorragies, on découvre une anémie sévère. On note alors des taches pigmentaires au niveau des lèvres, de la muqueuse buccale et des doigts.

Les examens radiologiques mettent en évidence des polypes au niveau de l'antre, du jéjunum et du colon sigmoïde. Un polype jéjunal est prélevé. Microscopiquement, il a l'aspect typique d'un polype du syndrome de Peutz-Jeghers.

Cas n° 18

L'histoire de cette jeune femme de race noire débute par des troubles digestifs.

A 17 ans, elle est en effet hospitalisée pour des douleurs abdomino-pelviennes s'accompagnant de vomissements et de constipation. Elle subit alors une résection intestinale, et le fragment enlevé contient des polypes caractéristiques du syndrome de Peutz-Jeghers.

Elle est encore hospitalisée plusieurs fois pour des troubles digestifs, puis pour des rectorragies et des métrorragies abondantes et persistantes.

Sur le plan gynécologique, après l'apparition des première règles à 12 ans, elle avait été à peu près régulièrement réglée pendant 6 ans. Elle avait eu ensuite des métrorragies presque continuelles pendant un an, puis les cycles étaient redevenus réguliers jusqu'à ce nouvel épisode de métrorragies à l'âge de 21 ans.

Il existait alors une sensibilité abdominale diffusé et l'examen gynécologique a découvert une masse abdominale gauche.

Lors de l'intervention, il existait de nombreuses adhérences entre les anses intestinales et des masses tubo-ovariennes bilatérales. On réalisa une hysterectomie avec conservation du col, une salpingectomie bilatérale, une ovariectomie droite et une appendicectomie.

Microscopiquement, l'ovaire droit contenait dans sa région centrale, une masse jaune finement granuleuse. Il s'agissait d'une tumeur des cordons sexuels calcifiée.

La malade a ensuite été suivie dans un autre hôpital.

Cas n° 19

Cette jeune fille, d'origine caucasienne, est hospitalisée pour la première fois à 13 ans pour des troubles menstruels. Elle avait été réglée à 12 ans et présentait des métrorragies irrégulières depuis.

On note, dès cette date, des taches sur les lèvres, la muqueuse buccale, le visage , et sur la surface externe des coudes et des genoux.

On ne trouve aucune anomalie du tractus digestif. On donne uniquement un traitement médical, mais les métrorragies persistent et 4 mois plus tard, elle doit être à nouveau hospitalisée. L'examen gynécologique, sous anesthésie générale, ne montre rien d'anormal et un curettage rapporte une quantité importante d'endomètre hyperplasié. Un traitement hormonal est prescrit, mais n'apporte aucune amélioration.

Finalement, la malade est opérée à 17 ans. Un curettage rapporte une grande quantité d'endomètre. Lors de l'intervention, l'utérus et les trompes apparaissent de taille normale. Chaque ovaire mesure 3,5 x 2 cm et présente une capsule blanche et ferme. On pratique une résection cunéïforme des deux ovaires et une masse ferme d'un cm est enlevée de la partie centrale de l'ovaire droit.

Microscopiquement, il existe une hyperplasie endométrial typique, une fibrose de la corticale ovarienne. On note l'absence de corps jaunes et de corpora albicans et de multiples foyers de tumeurs "des cordons sexuels". Le nodule isolé qui était ossifié et jaune au centre et orange à la périphérie est entièrement calcifié.

Les deux années suivantes, les cycles menstruels ont été à peu près réguliers, mais les troubles menstruels réapparaissent ensuite.

A 25 ans, elle subit une résection intestinale, mais on ne retrouve pas d'invagination ni de polype.

Cette jeune femme s'est mariée à 21 ans, mais en 5 ans de mariage, elle n'eut aucun enfant.

L'histoire familiale révèle que le père et un des frères de la malade ont des taches pigmentaires sur les lèvres. Son père a dû subir une colectomie totale pour une polypose multiple et son frère une résection d'un segment iléal pour une invagination associée à un polype.

Cas n° 20 de Madame le Docteur NETTER

Rapporté dans cette thèse.

Cas n° 21 rapporté par Else KIRKETERP STEENSTRUP
Acta. Obst. Gynec. Scand 1972

Une jeune fille de 20 ans qui n'avait aucun antécédent familial de syndrome de Peutz-Jeghers fut hospitalisée en Août 1970 pour une tumeur abdominale à développement rapide.

Elle était réglée régulièrement depuis l'âge de 14 ans, mais pendant les trois mois qui avaient précédé l'hospitalisation, ses règles s'étaient raréfiées. Il n'y avait alors aucun signe abdominal.

Cette jeune fille avait une morphologie normale. Ses seins étaient bien développés et la pilosité axillaire et pubienne était normale.

Le palper abdominal révèlait une masse lorge et arrondie, allant de la symphyse pubienne à l'ombilic. Le toucher rectal percevait un petit utérus déplacé vers la droite par une grosse masse kystique.

La laparatomie permit de découvrir un kyste de l'ovaire gauche de surface lisse dont le diamètre était approximativement de 13 cm.

L'ovaire droit était un peu gros. Il avait une surface lisse et une capsule fibreuse épaisse.

Le kyste ovarien gauche fut enlevé et on pratiqua une résection cunéïforme de l'ovaire droit.

L'examen anatomopathologique conclut à un cystadénome mucineux de l'ovaire gauche et permit de découvrir des "tumeurs des cordons sexuels à tubules annulaires " dans la paroi du kyste ovarien gauche ainsi que dans l'ovaire droit.

Les suites opératoires furent simples, mais la jeune fille dut être hospitalisée à nouveau en Décembre 1970 pour des coliques abdominales et des vomissements.

On remarqua alors les taches pigmentaires sur les lèvres et la muqueuse buccale et l'on discuta la possibilité d'un syndrome de Peutz-Jeghers.

La laparotomie retrouva une invagination de l'intestin grêle entrainée par un polype et l'on dut réséquer un fragment intestinal.

Il n'y avait aucune modification ovarienne par rapport à l'intervention précédente. Les suites opératoires furent bonnes et en Avril 71, la jeune fille était réglée régulièrement et ne se plaignait pas de troubles digestifs.

REFERENCES

1. BERKOWITZ, S.B. PEARL, M.J. and SHAPIRO, H.H. : Syndrome of intestinal polyposis with melanosis of lips and buccal mucosa. Ann. Surg. 141 : 129-133, 1955

2. BURDICK, D.; PRIOR, J.T and SCANLON D.T. : Peutz-Jeghers syndrome : a chinical pathological study of a large family with a 10-year follow-up. Cancer 16 : 854-867, 1963

3. CHRISTIAENS, FONTAINE, DEFOORT : le syndrome de Peutz-Jeghers : 573-579 Semaine Hop. Paris Déc. 1959

4. CHRISTIAN, C.D. Mc LOUGHLIN, T.G. , CATHCART, E.R. and EISENBERG, M.M. : Peutz-Jeghers syndrome associated with funtionning ovarian tumor. JAMA 190 : 935-938, 1964

5. CHRISTIAN : ovarian tumors : an extension of the Peutz-Jeghers syndrome Am. J. Obst. Gynecol. 529-534 Oct. 1971

6. DEFOORT : le syndrome de Peutz-Jeghers (à propos d'une série de 20 observations familiales). Thèse Méd. Lille 1959

7. DICKSON, W.B. : Multiple adenomas of jejunum : Ann. Surgery 119 : 283-286, 1944

8. DORMANDY, T.L. : Medical progress : gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome) New Eng. J. Med. 256 : 1093-1103, 1141-1146, 1186-1192, 1957

9. DOZOIS, R.R., JUDD, E.S., DAHLIN, D.C. and BARTHOLONEW, LG. : the Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy ? Arch. Surgery 98 : 509-517, 1969

10. DOZOIS, KEMPERS, DAHLIN, BARTHOLOMEW : ovarian tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome, Annales of Surgery : 172 (2) 235-238 , 1970

11. ELSE KIRKETERP STEENSTRUP : ovarian tumors and Peutz-Jeghers syndrome A case of "Sex cord tumour with annular tubules" Acta Obst. Gynec. Scand. 51 : 237-240, 1972

12. HORN, R.C., Jr, PAYNE, W.A., and FINE, G. : The Peutz-Jeghers syndrome (gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation) : report of a case terminating with disseminated gastrointestinal cancer. Arch. Path. 76 : 29-37 , 1963

13. HUMPHRIES, A.L., Jr., SHEPERD, M.H., and PETERS, H.J. Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor JAMA 197 : 296-298, 1966

14. JEGHERS : pigmentation of skin. New England J. Med. 1944 231-88-122

15. JEGHERS, H , Mc KUSICK, V.A. and KATZ, K.H. : generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits, syndrome of diagnostic significance. New Eng. J. Med. 241 : 993 - 1005, 1031-1036, 1949

16. LAUMONIER, LAQUERRIERE et GUILLARD : pathologie du syndrome de Peutz-Jeghers. Annales d'anatomie pathologique Paris tome 10, 1965

17. PEUTZ JLA : on a very remarquable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompagnied by pecular pigmentations of the skin and mucous membrane. Nederl. Maandsch. V. Geneesk 1921 10 134

18. REID, J.D. : duodenal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. Cancer 18 : 970-977, 1965.

19. SCULLY, R.E. : gonadoblastoma. A review of 74 cases. Cancer Juin 1970

20. SCULLY and COFFIN, D.L. : canine testicular tumors, with special reference to their histogenesis, comparative morphology and endocrinology. Cancer 5 : 592-605, 1952.

21. SCULLY : sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome : 1107-1119 Cancer May 1970

22. TETER, a new concept of classification of gonadal tumors arising from germ cells. Gynaecologia 150 (84-102) 1960

23. TSENG, H. L., and BRAUNSTEIN L. : polyposis of small intestine. Gastro-enterology 27 : 426-430, 1954

24. TOURAINE et COUDER : lentiginose péri-orificielle et polypose viscérale 405-406. La Presse Médicale Juin 1946.